FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CÁTIA ANDREIA COELHO ARAÚJO

TRATAMENTO MÉDICO DA DOR NA ENDOMETRIOSE

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

MESTRE SARA CATARINA FELÍCIO TEIXEIRA CAMPOS

MARÇO/2017

INDICE

Lista de acrónimos 2
Resumo 3
Palavras-chave 3
Abstract 4
Key-words 4
Introdução 5
Materiais e métodos 6
Discussão 6
1. Endometriose: considerações gerais 6
2. Mecanismo da dor 9
3. A terapêutica médica *vs* terapêutica cirúrgica 10
4. Terapêutica médica 12
5. Contraindicações e efeitos secundários 31
6. Tratamento analgésico 35
7. Outras terapêuticas emergentes 36
8. Conclusões 46
Agradecimentos 52
Referências bibliográficas 53

LISTA DE ACRÓNIMOS

AINES – anti-inflamatório não-esteróide

AKT – proteína cinase B

AVC – acidente vascular cerebral

COX – cicloxigenase

DMO – densidade mineral óssea

FSH – hormona folículo-estimulante

GnRH – hormona libertadora de gonadotrofinas

HDACI – agentes inibidores da desacetilase das histonas

IL – interleucina

LH – hormona luteinizante

LDL – lipoproteína de baixa densidade

MAPK – proteinocinases ativadas por mitogénios

MMP – metaloproteinases da matriz

MSRE – moduladores seletivos dos recetores de estrogénio

MSRP – moduladores seletivos dos recetores de progesterona

mTOR – proteína alvo da rapamicina nos mamíferos

NFkB – fator nuclear kappa B

PI3K – fosfatidilinositol 3 cinase

PPAR – recetores ativados por proliferador de peroxissoma

SIU-LNG – sistema intrauterino com levonorgestrel

TNFα – fator de necrose tumoral α

VEGF – fator de crescimento vascular endotelial

RESUMO

A endometriose é uma doença ginecológica crónica que afeta mulheres em idade fértil. Os sintomas clínicos mais comuns incluem dor pélvica crónica, dismenorreia e dispareunia. Também se associa frequentemente a infertilidade. Traduz-se num enorme impacto biopsicossocial na qualidade de vida para as portadoras desta doença. O tratamento continua a ser um desafio e alvo de interesse dos médicos. O objetivo deste trabalho foi rever a eficácia do tratamento médico da dor associada a esta patologia e avaliar as novas e futuras estratégias terapêuticas.

Realizou-se uma pesquisa com recurso ao *PubMed*. Foram ainda utilizados as *guidelines* da *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) e o Consenso sobre a Endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia.

No tratamento médico da endometriose englobam-se terapias hormonais e não-hormonais. Entre os fármacos hormonais, os estroprogestativos são os mais usados. Os progestativos, agonistas da GnRH e os inibidores da aromatase surgem como a segunda linha de tratamento. Analgésicos e anti-inflamatórios não-esteroides são um recurso importante apesar da falta de evidência. Outros agentes têm sido alvo de crescente pesquisa, onde os moduladores seletivos de recetores hormonais, anti-angiogénicos e antioxidantes assumem particular importância. Também as terapias alternativas, como a acupuntura, parecem ser benéficas para o tratamento desta patologia. A abordagem deve incluir as diferentes opções terapêuticas, tendo em conta as características individuais de cada doente.

PALAVRAS-CHAVE

Endometriose; tratamento médico; dor; terapêutica; alternativa; hormonal; não-hormonal.

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic gynecological disease affecting women at fertile age. The most common clinical symptoms include chronic pelvic pain, dysmenorrhea and dyspareunia. Infertility is also often associated. It results into a huge biopsychosocial impact on the quality of life of the affected women. Its treatment remains a challenge and an object of interest to physicians. The aim of this work was to review pain medical treatment's efficiency and to evaluate new and future therapeutic strategies for this pathology.

A research was made using the database PubMed. The guidelines of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and the Consensus on Endometriosis of the Portuguese Society of Gynecology were also used.

Hormonal and non-hormonal therapies are included in medical treatment of endometriosis. Among the hormonal drugs, oral contraceptives are the most frequently used. Progestins, GnRH agonists and aromatase inhibitors appear as the second treatment line. Analgesics and non-steroidal anti-inflammatory are an important resource despite lack of evidence. Other agents are being possible targets of increasing research and selective modulators of hormonal receptors, anti-angiogenic and antioxidant agents are particularly important. Alternative therapies, such as acupuncture, also seem to be helpful in the treatment of this pathology. The approach should include the different therapeutic options, taking into account the individual characteristics of each patient.

KEY-WORDS

Endometriosis; medical treatment; pain; therapeutic; alternative, hormonal; non-hormonal.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica crónica que afeta mulheres em idade fértil. É definida pela presença de estroma e glândulas endometriais em localizações extrauterinas. Os sintomas clínicos mais comuns incluem dor pélvica crónica, dismenorreia e dispareunia. Infertilidade também está frequentemente associada. Traduz-se numa enorme perda de qualidade de vida para as portadoras desta entidade nosológica, incluindo repercussões na vida profissional, social e familiar. Há uma importante necessidade de otimizar a gestão desta doença, para melhorar o diagnóstico, os cuidados terapêuticos e reduzir os seus custos pessoais e sociais. O maior objetivo no controlo desta doença baseia-se no alívio da dor e tratamento da infertilidade associadas. O atual tratamento continua limitado pela sua eficácia e também pelos efeitos adversos. A procura de novas e eficazes estratégias terapêuticas mantém-se o maior desafio nesta entidade. O objetivo deste trabalho é uma revisão sistemática da literatura e uma sumarização das mais recentes recomendações publicadas de forma a integrar o estado atual do conhecimento. Pretende-se rever a eficácia do tratamento médico da dor associada a esta patologia como alternativa ou complemento ao tratamento cirúrgico, e avaliar as novas e futuras estratégias terapêuticas para esta patologia, desenvolvidos com base em novos conhecimentos da patogénese da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa com recurso ao *PubMed*® *(National Library Of Medicine)* e serviço da Biblioteca do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, com os seguintes limites: termos presentes no título e/ou resumo; línguas inglesa ou portuguesa e artigos publicados no período de 2006-2016. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: endometriose; tratamento médico; dor; terapêutica; hormonal; não-hormonal; alternativa. Obtiveram-se 157 publicações das quais se leram os resumos. Após aplicação dos critérios de inclusão (endometriose e estudos cujo tratamento era médico ou médico-cirúrgico) obtiveram-se os artigos integrais. De seguida, dos artigos selecionados foram incluídos outros referenciados que se mostravam relevantes. Foram ainda utilizados as *guidelines* da *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) e o Consenso sobre a Endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia.

DISCUSSÃO

1. Endometriose: considerações gerais

A endometriose é uma doença crónica ginecológica que afeta aproximadamente 7 a 10% das mulheres, sendo que em idade reprodutiva apenas 3% se apresentam com condições clinicamente relevantes.[1] É diagnosticada em cerca de 50-60% das portadoras de dor pélvica. O pico da sua incidência é na terceira década de vida,[2] mas pode afetar abaixo dos 20 ou acima dos 30 anos.

É definida como a presença de glândulas e estroma endometriais em localização extrauterina, que desencadeia uma reação inflamatória,[3] dependente da estimulação estrogénica.

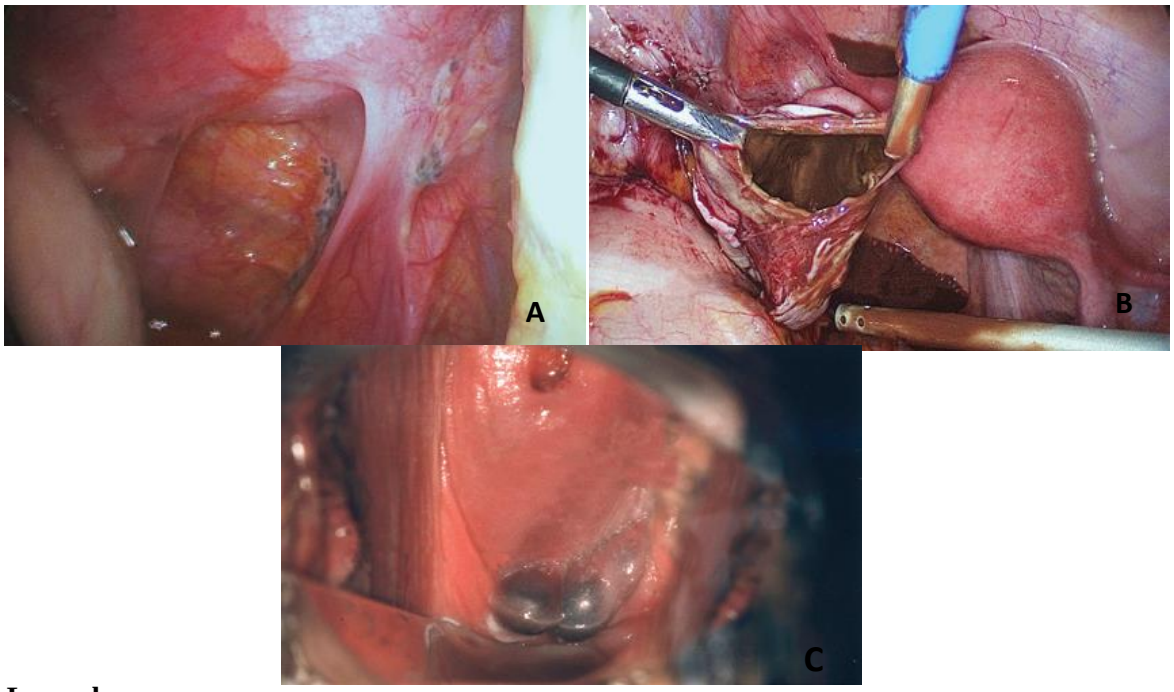
Entre as várias localizações possíveis de tecido endometrial, as mais frequentes localizam-se no compartimento pélvico, como peritoneu pélvico, fundo de saco de Douglas, ligamentos uterossagrados, parede retal anterior, septo retovaginal, ovários e bexiga. Outras implantações gastrointestinais, urinárias, torácicas e diafragmáticas são mais raras.

A endometriose é associada a dor e infertilidade. Apresenta localização e extensão de doença variáveis, assim como a sua sintomatologia. Pode ser assintomática ou manifestar-se precocemente na idade reprodutiva. Os sintomas típicos incluem dismenorreia, dispareunia profunda, dor pélvica crónica, disquézia, disúria e fadiga. Está bem estabelecida a ausência de associação entre a localização e estádio da endometriose e a gravidade dos sintomas.[4]

No exame clínico, achados como a dor ao toque vaginal ou à mobilização uterina, nódulos cervicais ou vaginais, útero fixo em retroversão ou massas anexiais podem ajudar a pensar neste diagnóstico. A endometriose pode ser investigada por meios de imagem, tanto através da ecografia transvaginal e eco-Doppler como por ressonância magnética pélvica. Desde a deteção de pequenos implantes a uma coleção quística ovárica denominada endometrioma, há vários aspetos que ajudam a suspeitar da doença. Os exames de imagem referidos têm alto grau de sensibilidade e especificidade na deteção de doença infiltrativa profunda mas não na doença peritoneal superficial. Esta doença pode mimetizar outros quadros clínicos, em termos radiológicos e sintomáticos.

Atualmente, não existem biomarcadores validados para a decisão clínica. O diagnóstico é feito pela visualização direta das lesões de endometriose por laparoscopia e confirmação histológica. A aparência das lesões é variada, podendo apresentar-se em tons avermelhados, lesões pigmentadas escuras, vesículas em tons claros ou cicatrizes brancas. As lesões podem ser categorizadas em lesões peritoneais superficiais, lesões infiltrativas profundas ou endometriomas (Fig. 1).

Figura 1- Exemplos visuais das mais frequentes formas de endometriose.



Legenda:
A – Implantes peritoneais no ligamento uterosssagrado direito em laparoscopia.
B – Endometrioma do ovário esquerdo em cirurgia laparoscópica.
C – Nódulos endometrióticos no fundo de saco posterior da vagina, no exame ao espéculo.
Adaptado de *P. Vercellini et al.* [5]

Existem algumas teorias acerca da patogénese desta doença, que permanece desconhecida até à data. A teoria atualmente mais aceite, da menstruação retrógrada, consiste no refluxo de tecido endometrial viável pelas tubas uterinas que atinge a cavidade peritoneal, verificando-se, sob condições adequadas, implantação e crescimento desse tecido, com possível extensão a estruturas adjacentes. Pensa-se que fatores adicionais são necessários para a adesão e crescimento, entre eles a desregulação imunitária, disruptores ambientais como citocinas e fatores de crescimento, inflamação local, angiogénese e suscetibilidade genética. As teorias da metaplasia celómica, disseminação hematogénica e anomalias dos remanescentes Mullerianos são outras teorias que tentam explicar a etiopatogenia da endometriose. No entanto, nenhuma é suficiente para explicar todas as características clínicas e particularidades da doença.

Existem fatores genéticos que aumentam o risco da doença e a hereditariedade está avaliada em cerca de 51%.[5] Além destes, existem outros fatores de risco reconhecido que atuam em diferentes fases do desenvolvimento da doença. A identificação de potenciais diferenças no perfil de fatores de risco para o desenvolvimento de endometriomas ou endometriose pélvica pode sugerir diferentes mecanismos patogénicos.

Esta doença reflete-se nas mulheres com uma enorme diminuição da qualidade de vida, influenciando a vida social, as relações pessoais, a satisfação sexual e a vida profissional. A dor crónica recorrente pode ser associada a sintomatologia depressiva, insónia e fadiga, condicionando o comportamento da mulher e a capacidade para a atividade profissional e rotinas diárias.

Além da repercussão pessoal, esta doença comporta substanciais custos para o Sistema Nacional de Saúde, sendo uma doença crónica ainda sem tratamento definitivo.

2. Mecanismo da dor

Sendo a dor um dos sintomas mais importantes nesta doença, torna-se essencial esclarecer alguns aspetos sobre o mecanismo pelo qual ocorre. Inflamação, modificações endócrinas, agentes da dor periférica e central assim como alterações no sistema nervoso periférico e central, todos podem contribuir para a génese da dor na endometriose. Importa encontrar para cada doente específica qual o fator predominante e orientar a terapêutica de acordo com o achado. Começando pelas mudanças no líquido peritoneal nas doentes com endometriose, este possui elevadas concentrações de agentes como fatores de crescimento e citocinas, que se pensa poderem estimular diretamente os nervos periféricos, amplificar a resposta inflamatória e consequentemente a dor.[6] Outra das causas possíveis está associada à irritação ou infiltração dos nervos pélvicos periféricos. Também a demonstração de um maior número de novas fibras nervosas nas lesões de endometriose sustenta o papel do sistema

nervoso, assim como um mecanismo de sensibilização cruzada entre órgãos gastrointestinais, urinários e ginecológicos tem sido descrito como mecanismo adicional da dor na endometriose, explicado pela presença de fibras dicotómicas (terminações nervosas de um único neurónio inervam diferentes tecidos). Outro dos fatores é a presença de hemorragia ativa proveniente das lesões de endometriose, que desperta a dor. Atualmente, aceita-se a contribuição do sistema nervoso central na dor associada à endometriose. É provável que a sensibilização central seja um mecanismo importante na génese da dor, pelo facto de estímulos inócuos produzirem a ativação de vias nocicetoras e desencadearem dor, que pode persistir.[6]

3. A terapêutica médica *versus* terapêutica cirúrgica

O objetivo nesta doença será remover ou diminuir a atividade dos implantes de endometriose, responsáveis pelos sintomas e consequências da doença. A endometriose, sendo uma doença benigna crónica, ainda sem terapêutica definitiva, requer um tratamento de manutenção a longo prazo, que previna as recorrências. O tratamento visa essencialmente o controlo dos sintomas e a recuperação da funcionalidade reprodutiva. Para este efeito, destaca-se o tratamento médico em detrimento do tratamento cirúrgico. As taxas de recorrência após a cirurgia são elevadas, porque a cirurgia não atua nos mecanismos de patogénese da doença. Tem sido observada uma taxa de recorrência de 40-50% nos primeiros 5 anos após cirurgia pélvica primária de endometriose pélvica.[7] Outra desvantagem da cirurgia é o risco de complicações nos casos de envolvimento ureteral ou retovaginal.

Com as inovações nos métodos de imagem e no processo de diagnóstico da doença nos últimos anos, a cirurgia para confirmação do diagnóstico caiu em desuso, sendo que a terapêutica médica veio substituir a cirurgia como primeira linha.[8] Na suspeita de

endometriose, pode ser aplicada uma terapêutica médica empírica mesmo antes de ser estabelecido o diagnóstico definitivo com a laparoscopia e biópsia.

Num estudo que compara os efeitos da cirurgia com os efeitos de uma terapêutica médica com acetato de noretisterona 2,5 mg/dia, em mulheres com endometriose recorrente após uma primeira cirurgia, as melhorias registadas em ambos os grupos foram semelhantes, no caso de mulheres com lesões retovaginais. No entanto em mulheres sem lesões retovaginais, o tratamento com acetato de noretisterona mostrou maior benefício.[8,9] Esclareceu-se também que o efeito da cirurgia isolada é de curta duração enquanto a eficácia do tratamento médico é progressiva e mais prolongada. Num outro estudo, comparou-se o efeito da cirurgia e de um tratamento com um progestativo em baixa dose, na qualidade de vida, estado psicológico e vida sexual em doentes com dispareunia profunda associada a endometriose. Os efeitos foram similares em ambos os grupos, exceto no que concerne ao desejo e líbido sexual, que obtiveram níveis mais elevados no grupo da cirurgia.[10]

Assim, a decisão de escolha entre a terapêutica cirúrgica ou médica deve ser sempre discutida com a doente, estando esta informada da eficácia, riscos e efeitos secundários de cada uma. A decisão deve ter em conta a idade da doente e o desejo reprodutivo. Podem ser aplicadas as duas terapêuticas em conjunto. Mas quando é que a cirurgia deve ser aconselhada? Quando o tratamento médico não resulta ou não é tolerado, quando há endometriomas volumosos, quando é necessária a realização de uma cirurgia para diagnóstico definitivo ou quando as lesões endometrióticas interferem com o normal funcionamento dos órgãos extra-ginecológicos envolvidos como, por exemplo, nos casos de obstrução do trato urinário ou estenose intestinal com sintomas suboclusivos.[8,9]

4. Terapêutica Médica

O alívio da dor a longo prazo é um dos principais objetivos da terapêutica, aliado ao tratamento da infertilidade. Os implantes de endometriose têm uma resposta semelhante ao endométrio normal sendo, portanto, hormono-dependentes. Com o objetivo de suprimir a influência das hormonas sexuais nas lesões de endometriose, recorre-se a fármacos hormonais que causam hipomenorreia/amenorreia, ou então que criam um estado de hipoestrogenismo.[3] É induzido um estado de atrofia endometrial e consequente alívio dos sintomas. Foi demonstrada semelhante eficácia para os agentes mais comuns de terapêutica hormonal.[11] No entanto, estes diferem no grau de segurança e nos efeitos adversos, o que condiciona a sua escolha.

O tratamento deve ser individualizado e a gravidade dos sintomas, o desejo de gravidez, os efeitos secundários e o custo da terapêutica podem condicionar a escolha. Todas as mulheres são diferentes, e o que é adequado para uma doente pode não ser o melhor para outra. O primeiro passo é entender quais são as suas necessidades e preocupações.

Existe a hipótese de presença de lesões microscópicas persistentes após a cirurgia que causam recorrência da doença. As complicações e riscos de uma segunda cirurgia são mais elevados. Com a necessidade de prevenir uma recorrência, um tratamento médico adjuvante tem sido alvo de interesse. O tratamento durante 3 a 6 meses não trouxe muito benefício, pelo facto do tratamento hormonal não destruir as células endometrióticas, mas provocar um estado de latência[12] que, quando interrompido, condiciona recorrência da doença. Endometriose é atualmente entendida como uma doença que requer um tratamento crónico e a evidência clínica desta estratégia de prevenção secundária tem aumentado.

Pelo contrário, o papel de um tratamento hormonal pré-operatório não mostrou evidência de benefício nos resultados após a cirurgia, apesar de facilitar a cirurgia em termos técnicos. A sua aplicação será para alívio dos sintomas no período de espera pré-operatório.[11]

4.1. Estroprogestativos

São habitualmente fármacos de primeira linha no tratamento da dor na endometriose. Inibindo a ovulação e reduzindo a produção de estradiol, são capazes de induzir um estado de pseudogravidez e causar decidualização das células endometriais. Estes agentes podem reduzir o crescimento endometrial, e consequentemente, causar atrofia do tecido endometrial, seja eutópico ou ectópico. Também conseguem controlar o fluxo menstrual, diminuindo uma possível menstruação retrógrada. Adicionalmente, foi estudado o seu efeito na regulação da proliferação e aumento da apoptose no endométrio em pessoas com endometriose.[13] Apesar de conterem substâncias estrogénicas na sua composição, a baixa dose é suficiente para evitar que tenha efeitos não desejados no tecido endometrial.

Um estudo randomizado em 100 mulheres avaliou a eficácia de um contracetivo oral combinado em baixa dose diária (etinilestradiol 35 μg e noretisterona 1 mg), durante 21 dias, em comparação com placebo, na dismenorreia associada a endometriose. Foi demonstrado que o seu uso é eficaz e com poucos efeitos adversos.[14]

Os estroprogestativos são amplamente usados e, apesar de alguns efeitos adversos relatados, são geralmente bem tolerados. Têm a grande vantagem de poderem ser utilizados a longo-prazo. Têm uma boa relação custo-eficácia. Os efeitos adversos registados são os mesmos no seu uso como contracetivo hormonal e incluem risco aumentado de tromboembolismo, retenção de líquidos, desconforto mamário, náuseas, cefaleias e depressão. Apesar das vantagens anteriormente descritas, existem alguns casos de contraindicação ao seu uso, como por exemplo na existência de história pessoal de tromboembolismo, doença cardíaca isquémica, acidente vascular cerebral (AVC), fatores de risco cardiovascular e cancro da mama (Tabela 1).

Não têm sido encontradas diferenças entre os vários estroprogestativos disponíveis no mercado, mas tem sido sensato usar preparações com baixa dose de componente estrogénico.[5]

O uso de um estroprogestativo em regime contínuo tem sido proposto para a prevenção de recorrência dos sintomas em alternativa aos regimes cíclicos. Atrasando a hemorragia de privação, há um alívio dos sintomas relacionados com a mesma. Não há evidência inequívoca quanto ao regime ideal. No entanto, o regime contínuo tem sido considerado mais benéfico.

Num estudo prospetivo englobando 50 doentes com endometriose e cirurgia prévia, que referiram dismenorreia recorrente sob contraceção oral combinada cíclica, foi proposta uma administração contínua com o objetivo de determinar a eficácia do uso contínuo como terapêutica de segunda linha. As doentes utilizaram etinilestradiol 20 μg e desogestrel 0,15 mg por dia durante 2 anos. A administração de forma contínua reduziu significativamente a frequência e gravidade da dismenorreia e a maioria das doentes estava satisfeita (76%). Amenorreia, *spotting* e hemorragia irregular foram reportadas, respetivamente, em 38%, 36% e 26% dos casos.[15] Mais recentemente, foi avaliada a eficácia de um contracetivo oral combinado (etinilestradiol 30 μg e dienogeste 2 mg), comparando o regime contínuo e o regime 21/7 dias, na evolução da dor, qualidade de vida e função sexual em mulheres com dor crónica pélvica e endometriose. Foi descrita uma redução da dor pélvica e melhoria da qualidade de vida e da função sexual mais significativa no grupo com regime contínuo quando comparado com o regime cíclico.[16]

Para efeitos de comparação da eficácia do leuprolide, um agonista da GnRH (em associação com acetato de noretisterona) e de um estroprogestativo em regime contínuo no tratamento da dor, foi efetuado um estudo randomizado e controlado em 47 mulheres com endometriose. Ambos os grupos demonstraram eficácia na redução da dor, sem diferenças significativas na duração do alívio sintomático,[17] tendo-se mostrado portanto equivalentes. Os efeitos adversos foram também semelhantes nos dois grupos. Devido ao seu perfil de efeitos adversos e baixo custo, o estroprogestativo continua a ser o método de eleição.

Uma meta-análise de três estudos controlados e randomizados, com o objetivo de avaliar a recorrência de endometrioma e de dor em doentes submetidas a excisão de endometrioma, confirmou a vantagem do regime contínuo na diminuição da recorrência de dismenorreia. Porém, não foram encontradas diferenças significativas na recorrência do endometrioma ou da dor pélvica crónica.[18]

Há, portanto, uma crescente evidência do benefício da toma contínua de estroprogestativo nas mulheres com endometriose. Estes estudos, apesar de descreverem resultados semelhantes, apresentam limitações como um baixo número de casos da população em estudo e alguns não são randomizados.

Um dos problemas que se prendem com os contracetivos orais combinados é a necessidade da toma diária, que nem sempre é uma boa opção para certas mulheres. O anel vaginal e o sistema transdérmico são duas opções que oferecem maior comodidade posológica e uma maior adesão.

Um estudo avaliou a eficácia do anel vaginal e do sistema transdérmico em mulheres com dor recorrente associada com endometriose após cirurgia, administrados de forma contínua. A dor reduziu significativamente em ambos os tratamentos, mas em mulheres com lesões do septo retovaginal, o anel vaginal foi mais eficaz no controlo da dismenorreia. Também se observou um efeito benéfico superior na dispareunia porém não foi obtida diferença estatisticamente significativa. Inesperadamente, 95 em 207 doentes abandonaram o estudo, mais frequentemente por efeitos adversos, o que comprometeu as expetativas em relação a estes métodos. As mulheres do grupo anel vaginal estavam significativamente mais satisfeitas do que as do grupo do sistema transdérmico.[19]

4.2. Progestativos

Este conjunto de agentes hormonais induz a decidualização do tecido endometrial, causando a atrofia do tecido endometrial ectópico. Criam um estado de pseudo-gravidez. Também inibem a mitose induzida por estrogénios e ativam enzimas que interferem com a estimulação dependente de estrogénios.

Vários progestativos têm a sua eficácia e segurança demonstrada e podem ser usados em primeira linha na ação terapêutica. O dienogeste (o mais estudado), acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretisterona e o sistema intrauterino libertador de levonorgestrel são os progestativos mais frequentemente usados no controlo da doença. É de notar que, na generalidade dos progestativos, são necessárias altas doses para obter o efeito esperado. Como consequência, os efeitos adversos não podem ser ignorados. Hemorragias uterinas anormais ou *spotting* (entenda-se *spotting* como uma ligeira hemorragia irregular, que pode ocorrer em qualquer fase do ciclo menstrual), aumento de peso, edema, alterações do humor e alterações nos níveis séricos de colesterol são os mais comuns. O risco de fenómenos tromboembólicos é reduzido.

Acetato de noretisterona

É um dos mais comuns tratamentos médicos da endometriose mas tem sido alvo de insatisfação por parte de algumas doentes. Uma das características mais interessantes neste agente prende-se com o seu efeito protetor a nível ósseo, muito importante principalmente quando se trata de um tratamento crónico. No entanto, está associado a alguns efeitos adversos como aumento de peso corporal, aumentos dos níveis de colesterol LDL e diminuição da líbido. A eficácia no tratamento da endometriose foi repetidamente avaliada e demonstrada.

Recentemente foi determinada a eficácia do acetato de noretisterona em 2,5 mg/dia na dor associada a endometriose e nos sintomas gastrointestinais em mulheres com endometriose colorrectal.[20] Foram demonstrados efeitos significativos na dor pélvica, dispareunia, dismenorreia e disquézia e em sintomas gastrointestinais relacionados com o ciclo menstrual como a obstipação, diarreia e retorragia cíclica. 53% das doentes relataram sentir algumas melhorias nos sintomas gastrointestinais porém, não foi significativo o efeito na obstipação não relacionada com a menstruação e na sensação de evacuação incompleta/tenesmo retal.

Comparando o uso de acetato de noretisterona com um estroprogestativo em regime contínuo contendo acetato de ciproterona em mulheres com recorrência de endometriose pós-cirúrgica, conclui-se que em ambos os estudos os níveis de dor reduziram substancialmente, sem diferenças *major* entre os dois grupos.[21] A satisfação das doentes variou entre 62% no grupo do estroprogestativo e 73% no grupo do acetato de noretisterona. O estroprogestativo foi melhor tolerado, sendo que no grupo do acetato de noretisterona foram observados mais frequentemente episódios de hemorragias irregulares e aumento de peso. Apesar disso, os efeitos adversos foram, em geral, bem tolerados e este regime pode ser considerado válido como terapêutica alternativa e eficaz.

Acetato de medroxiprogesterona

A eficácia deste progestativo tem sido estudada ao longo dos anos. Foi desenvolvida uma preparação deste composto para administração intramuscular. A fórmula *depot*, com uma injeção intramuscular de 150 mg a cada 3 meses mostrou ser suficiente e satisfatória para o tratamento dos sintomas associados à endometriose.[22] Esta pode ser uma vantagem em termos de adesão ao tratamento.

Recentemente, num estudo randomizado em mulheres após cirurgia por endometriose, o acetato de medroxiprogesterona em fórmula *depot* mostrou semelhante eficácia nos sintomas quando comparada com estroprogestativo em contínuo, exceto na dismenorreia, em que o estroprogestativo se revelou mais eficaz.[23] A satisfação pessoal em cada um dos grupos não foi estatisticamente diferente, assim como a taxa de desistência por efeitos adversos ou dor persistente, refletindo uma tolerância aos dois tratamentos também ela semelhante. Também se mostrou equivalente ao acetato de leuprolide apesar de ter sido associado a menores sintomas de hipoestrogenismo e menor perda de densidade mineral óssea. Foram registadas hemorragias irregulares mais frequentes.[24] Com este perfil de eficácia, o acetato de medroxiprogesterona tem sido validado como melhor alternativa de terapêutica a longo-prazo.

Uma desvantagem deste composto continua a ser um problema geral dos progestativos: a frequência de hemorragia irregular e *spotting*. Contudo, em dois estudos realizados durante um ano com o acetato de medroxiprogesterona, a incidência de hemorragia irregular diminuiu ao longo do tempo.[24] Uma segunda desvantagem ocorre devido seu efeito prolongado, em que na ocorrência de algum efeito adverso, a sua resolução apenas surgirá meses após a suspensão. Outra desvantagem, mas não menos importante, é o risco de diminuição do pico de massa óssea, no seu uso por períodos prolongados, especialmente em mulheres em idade jovem.[25,26]

Dienogeste

É um progestativo sintético, cujos bons resultados clínicos em termos de eficácia e reduzidos efeitos adversos têm sido explicados pelo mecanismo de ação diferente de outros agentes do mesmo grupo: possui elevada afinidade pelos recetores da progesterona e uma ação direta na redução da proliferação e produção de citocinas nas células endometriais.[27] Foi

sugerido que, além de reduzir a proliferação de tecido endometrial, poderá ter capacidade para reduzir a expressão de aromatase (e portanto a produção de estrogénio) e promover a apoptose celular,[28] apesar de ainda não estar comprovada esta relação de efeito direto.

O dienogeste teve a sua eficácia comprovada num ensaio randomizado controlado. Este progestativo seletivo, em dose 2 mg/dia, foi introduzido em 198 doentes, e foi registada a sua superioridade estatística em relação ao placebo no tratamento da dor pélvica associada a endometriose.[29] Este agente também foi associado a melhoria na qualidade de vida das doentes. Na generalidade, foi bem tolerado. Eventos adversos não graves foram registados em 14% das doentes incluindo náuseas, cefaleias, desconforto mamário e astenia. Como esperado, foi observada uma maior incidência de padrão de hemorragias irregulares no grupo de dienogeste quando comparado com o placebo. Na sequência deste estudo foi proposto às doentes uma extensão do mesmo tratamento para 52 semanas, com o objetivo de avaliar a ação a longo prazo do agente.[30] O dienogeste oferece uma redução da dor pélvica sustentada no tempo, que se prolonga para além da interrupção do tratamento, em pelo menos 24 semanas, permanecendo com favorável segurança e tolerância. As hemorragias irregulares sofreram uma tendência de redução de frequência e intensidade ao longo do tratamento. Apesar de ter sido observada a ocorrência de um efeito adverso grave em 1,8% dos casos (coledocolitíase, depressão ou sinusite crónica), a percentagem de mulheres com efeitos adversos não graves manteve-se semelhante. É portanto considerado um bom agente de tratamento crónico da endometriose.

A supressão ligeira da produção de estradiol que provoca é uma vantagem deste agente em relação aos agonistas da GnRH, porque não necessita de terapia suplementar de estrogénios, e apresenta menos efeitos adversos hipoestrogénicos, tais como afrontamentos, secura vaginal, diminuição da líbido e distúrbios do sono. Num estudo randomizado foi verificada uma semelhante eficácia do dienogeste (2 mg/dia) e do acetato de leuproplide

(agonista da GnRH), na dose de 3,75 mg, em injeção intramuscular cada 4 semanas.[31,32] As melhorias clínicas alcançadas foram muito significativas. Sendo o agonista da GnRH uma referência no tratamento desta doença, esta descoberta tem um grande valor clínico e científico. O dienogeste revelou também um aumento de peso mínimo e similar ao do grupo do acetato de leuprolide no mesmo estudo. O impacto do dienogeste na densidade mineral óssea foi positivo, ao contrário do acetato de leuprolide, que revelou também marcadores de reabsorção óssea aumentados.[29] Em desvantagem, o padrão de hemorragia irregular e prolongada foi mais frequente no grupo do dienogeste. No entanto, nenhuma mulher abandonou o ensaio por esse motivo.[32] Conclusões semelhantes foram retiradas num estudo de comparação de dienogeste (2 mg /dia) com o acetato de buserrelina intranasal (900 μg/dia), outro agonista da GnRH.[33]

Conclui-se portanto, que outra das grandes vantagens do dienogeste em relação a outros progestativos e agonistas de GnRH é o seu perfil favorável na densidade mineral óssea, que possibilita a utilização do dienogeste a longo prazo sem repercussões no metabolismo ósseo.

Um outro estudo, prospetivo, confirmou o impacto deste agente na qualidade de vida da doente, que é um dado muito importante na identificação da eficácia do agente. Comparando o dienogeste (2 mg/dia) com um grupo controlo (com anti-inflamatório não-esteroide), ao final de três meses houve evidência de redução da dor associada a endometriose e melhoria na qualidade de vida no grupo de estudo; aos 6 meses foi descrita melhoria da atividade sexual.[34] O dienogeste foi recentemente testado em 25 doentes com endometriose retovaginal com recorrência da dor após um tratamento prévio de 6 meses com acetato de noretisterona. Foi concluída uma redução da dor e melhoria na qualidade de vida, assim como uma significativa satisfação das doentes.[27] Apesar disso, não foi significativa a redução do volume dos nódulos de endometriose. Foi considerado bem tolerado, não sendo registado

nenhum efeito adverso grave e a percentagem de doentes com efeitos adversos foi semelhante durante o tratamento com acetato de noretisterona.

Num estudo pós-cirurgia, o dienogeste foi comparado com a goserelina (um agonista da GnRH), e não foi encontrada diferença significativa entre os dois na recorrência da doença ou nos efeitos na dor associada. No entanto, os efeitos adversos foram mais frequentes no grupo da goserelina.[35]

Sistema intrauterino de libertação de levonorgestrel (SIU-LNG)

O sistema intrauterino de libertação de levonorgestrel (SIU-LNG) é um dispositivo colocado diretamente na cavidade uterina que liberta uma quantidade de levonorgestrel diária. O levonorgestrel é um progestativo com ação forte no endométrio local, que provoca a decidualização e atrofia do mesmo. Para além de diminuir a proliferação do endométrio ectópico, o SIU-LNG mostrou reduzir a expressão do recetor-α de estrogénio (RE) e do recetor de progesterona (RP) no epitélio glandular do endométrio ectópico e aumentar a expressão do antigénio nuclear Faz.[36] Um outro estudo demonstrou que está associado ao aumento da concentração dos níveis de LNG no fluido peritoneal,[36] com atividade local.

Surge como uma alternativa muito promissora no tratamento da endometriose. A sua grande vantagem prende-se com a possibilidade de se manter um tratamento prolongado para a doença sem necessidade de tomas diárias. Pela sua atuação a nível local, também é associado a menores efeitos secundários. A concentração sérica é muito baixa e não provoca sintomas de hipoestrogenismo.

Um estudo randomizado comparou a eficácia e segurança de dois métodos com progestativo, o SIU-LNG e o acetato de medroxiprogesterona na sua fórmula *depot*. Os resultados apresentados revelaram semelhante eficácia na redução da dor. As hemorragias

vaginais irregulares foram registadas com mais gravidade e regularidade no grupo do acetato de medroxiprogesterona, assim como um impacto negativo na densidade mineral óssea, ao contrário do SIU-LNG, que registou aliás um ganho.[26] Este estudo apoia o SIU-LNG como uma opção mais conveniente e com melhor perfil de segurança que o progestativo *depot*. Outro estudo randomizado e controlado avaliou a eficácia do SIU-LNG comparado com um análogo da GnRH em 82 mulheres, durante 6 meses. A dor diminui significativamente nos dois grupos, sem grande diferença estatística.[37] As utilizadoras do SIU-LNG mostraram ter hemorragias uterinas e desconforto mamário mais frequentes que o outro grupo.

Mais recentemente, o dienogeste associado ao valerato de estradiol (estroprogestativo) foi avaliado em comparação com SIU-LNG. O estroprogestativo revelou ser significativamente mais eficaz na redução da dor. As melhorias na recorrência dos sintomas foram ligeiramente superiores na toma do estroprogestativo, mas sem diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos. No entanto, o SIU-LNG mostrou ter uma maior percentagem de doentes que completaram o tratamento com sucesso.[38]

Uma revisão sistemática, que incluiu três estudos randomizados, avaliou o efeito do SIU-LNG no controlo da dor na endometriose em mulheres já submetidas a cirurgia por endometriose em comparação com a ausência de tratamento. A conclusão dos estudos aponta para uma redução significativa da recorrência da sintomatologia com a colocação do SIU-LNG no pós-operatório face à atitude expectante, assim como uma melhoria da qualidade de vida.[39,40] Outro estudo, também pós-operatório, com objetivo de comparação com um agonista da GnRH, com a duração de 12 meses, obteve resultados não esperados. Os doentes tratados com o análogo de GnRH (com dose mensal durante 6 meses) e os doentes com SIU-LNG mostraram eficácia semelhante na fase inicial do estudo. No entanto, no final dos 12 meses de estudo, com os agonistas de GnRH foi registada uma melhoria da dor, ao contrário das utilizadoras do SIU-LNG. Uma elevada incidência de hemorragias irregulares foi

observada com o uso do SIU-LNG. A amenorreia foi o efeito secundário mais comum com o uso do análogo do GnRH e foram também relatados sintomas vasomotores.[36] Apesar de terem sido descritos efeitos adversos em ambos, foram mais frequentes com o SIU-LNG. Em 2016, SIU-LNG foi avaliado como possível terapêutica a longo prazo de manutenção e prevenção de recorrência de endometriomas ováricos após cirurgia do endometrioma. Foi considerada uma estratégia válida, com recorrência no seguimento em apenas 11 % das doentes.[41]

As vantagens do SIU relativamente a outras estratégias mais utilizadas na prevenção da recorrência da doença como os estroprogestativos prendem-se pelos menores efeitos adversos sistémicos hormonais, pela ausência de tomas diárias de medicação, eficácia na redução da dor e efeito duradouro. É considerada uma boa opção para quem não pretende engravidar num futuro próximo.

Implante subcutâneo

Existe um implante contracetivo com etonogestrel, um progestativo, colocado por via subcutânea, com utilização possível até 3 anos. Proposto para o controlo das queixas de endometriose, foi avaliado num estudo controlado e randomizado, em que foi comparado com o acetato de medroxiprogesterona (progestativo) em fórmula *depot* 150 mg. Em 41 mulheres, ambos os fármacos tiveram semelhante eficácia na redução da dor.[42] No grupo do implante contracetivo foi observada uma maior frequência de um padrão irregular da hemorragia uterina. Depressão, afrontamentos e aumento de peso foram descritos no grupo do acetato de medroxiprogesterona. A frequência de hemorragias uterinas irregulares pode limitar a utilização do implante como opção na abordagem da endometriose. No entanto, a satisfação pessoal foi semelhante nos dois grupos, apesar dos efeitos adversos, assim como a taxa de abandono. A conveniência em termos de ausência de tomas diárias continua a ser um fator

muito importante na escolha, porém a frequência de efeitos adversos pode limitar a aplicação do implante na terapêutica.

4.3. Agonistas da GnRH

Os agonistas da GnRH são uma opção aprovada para o tratamento da endometriose. Os mais usados na prática clínica são: leuprolide, goserelina, nafarelina e triptorelina. Apresentam-se na forma intramuscular, subcutânea e por inalação nasal. Atuam de forma contínua nos recetores do GnRH. Há uma estimulação inicial, com secreção de gonadotrofinas. Com a contínua ligação nos recetores, existe uma dessensibilização da hipófise e, por consequência, uma diminuição na produção de hormona estimulante folicular (FSH) e hormona luteinizante (LH), com bloqueio do eixo hipófise-ovário, levando a um hipogonadismo hipogonadotrófico iatrogénico. Sem estimulação ovárica não há produção de estrogénios, condicionando uma atrofia dos tecidos endometriais, onde se incluem as lesões de endometriose. Os efeitos terapêuticos dos agonistas GnRH são exercidos por vários mecanismos. A redução do crescimento de células endometriais é conseguida não só pelos seus efeitos na via endócrina hipófise-ovárica mas também pelos seus efeitos diretos nas células, segundo investigação mais recente. Foi demonstrado o seu papel na redução da proliferação celular, no aumento da apoptose e na diminuição da produção de fatores de crescimento do endotélio vascular e consequente interferência na angiogénese.[43]

Uma metanálise que incluiu 41 estudos concluiu que os agonistas da GnRH têm vantagem estatística no alívio da dor associada à endometriose quando comparados com a ausência de tratamento ou placebo.[44] Na mesma metanálise foi analisada a comparação com danazol e com o SIU-LNG, que não mostrou diferença significativa na eficácia e foi notada uma maior frequência de efeitos adversos no grupo tratado com o agonista GnRH. Resultados

semelhantes foram encontrados num estudo com o acetato de medroxiprogesterona em paralelo e noutros estudos com o dienogeste, como já descrito no capítulo anterior.

Em contexto de tratamento pós-operatório, acetato de goserelina foi estudado em comparação com o SIU-LNG, como já referido anteriormente. Apesar de numa fase inicial não ter havido uma diferença significativa, ao final de um ano as doentes sob análogo de GnRH relataram inferiores níveis de dor que as utilizadoras do SIU-LNG. Foi observado maior número de hemorragias irregulares com o SIU-LNG e amenorreia e sintomas vasomotores com o agonista de GnRH.[36]

Os agonistas são eficazes no alívio da dor relacionada com a patologia, porém, os seus efeitos secundários limitam a sua utilização. O ambiente de hipoestrogismo que estes agentes proporcionam leva ao aparecimento de secura vaginal, perda de líbido, insónias, cefaleias, alterações de humor, sintomas vasomotores como os afrontamentos, alterações do perfil lipídico e, mais importante, uma perda de densidade mineral óssea. A toma está limitada a 6 meses de tratamento a partir do qual se verifica significativa perda de densidade óssea. Uma terapia suplementar tem sido usada para minimizar os efeitos adversos dos agonistas GnRH mas também para possibilitar uma terapêutica mais prolongada, sem interferir com a eficácia do agonista da GnRH. Tem sido usado estrogénios em baixas doses ou progestativos, isolados ou em associação, e a tibolona. Com a terapia suplementar, a eficácia do agonista é equivalente e não compromete o alívio sintomático.[45] O uso de cálcio e vitamina D também são aconselhados, numa toma diária. Esta opção fica limitada pelos dispendiosos custos.

Tendo em conta a fase inicial do uso dos agonistas de GnRH em que há uma estimulação da hipófise, pode haver exacerbação da dor. Foi demonstrado que o início da terapêutica na fase lútea do ciclo menstrual, quando o útero está menos suscetível à estimulação, promove uma supressão da hipófise mais rápida e, consequentemente, uma melhor tolerância por parte das doentes.[45]

4.4. Inibidores da aromatase

Os inibidores da aromatase são um grupo cuja atuação incide na enzima aromatase, que promove a conversão de androgénios em estrogénios numa reação denominada aromatização. Em vários estudos, foi descoberto que a enzima aromatase P450 estava sobre-expressa no tecido endometrial, quer eutópico, quer ectópico das mulheres com endometriose e indetetável em mulheres saudáveis. No entanto, estudos mais recentes contradizem este paradigma. Dois estudos de 2009 questionaram esta informação, ao descreverem uma ausência de expressão de aromatase P450. Face às descobertas mais antigas, foram desenvolvidos inibidores da enzima que possibilitassem a inibição da produção extra-ovárica de estrogénios. O anastrozol e o letrozol são os mais recentes e mais conhecidos do grupo. Estes inibem seletivamente a enzima aromatase de forma reversível e estão associados a menores efeitos secundários.

Quando os inibidores da aromatase são continuamente administrados por vários meses, devem ser combinados com fármacos adicionais que exerçam um efeito inibidor no eixo hipófise-ovário, a nível da síntese de estrogénio ovárico. Isto porque os inibidores da aromatase provocam um aumento da produção de gonadotrofinas pelo seu efeito de retrocontrolo negativo no complexo hipotálamo-hipófise através do hipoestrogenismo que provocam. Este regime duplo controla assim a produção ovárica e extra-ovárica de estrogénios, o que contribui para um hipoestrogenismo mais sustentado.

Existem vários estudos, com um pequeno número de participantes, com um inibidor da aromatase combinado com um progestativo ou estroprogestativo, que mostraram eficácia na redução da dor no conjunto, não podendo ser extrapolada informação acerca da eficácia do inibidor de aromatase isolado.

Um estudo comparou a eficácia de letrozol associado a acetato de noretisterona com o acetato de noretisterona isolado, em 82 mulheres com endometriose retovaginal.[46] Verificou-

se uma melhoria dos sintomas de dor em ambos os grupos, mas mais significativa no grupo da associação. No entanto, os eventos secundários no grupo da associação foram mais frequentes. A recorrência dos sintomas após o término do tratamento foi semelhante para ambos os grupos. Um outro estudo randomizado com letrozol, danazol (um androgénio) e controlo por placebo avaliou a eficácia nos níveis de dor, que diminuíram em todos os grupos mas recorreram mais rapidamente no grupo placebo do que no grupo de tratamento.[47] O letrozol atingiu uma maior redução da dor comparado com danazol, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

Outro estudo anterior comparou a eficácia do anastrozol associado a goserelina com goserelina isolada, em mulheres submetidas a cirurgia por endometriose. Ambos foram eficazes no alívio dos sintomas, ainda que durante o tratamento o grupo da associação tenha demonstrado um efeito mais significativo.[48] Foi observado um maior intervalo livre de doença no grupo associação, assim como uma menor percentagem de mulheres com recorrência de sintomas. No entanto, no fim do tratamento, a perda de densidade mineral óssea foi mais significativa no grupo associação, embora ao fim de 24 meses de seguimento, não houvesse diferença significativa entre os grupos.

Num estudo randomizado, foi avaliada a associação de um inibidor de aromatase com um agente progestativo (acetato de noretisterona) ou com um agonista da GnRH (triptorelina). Comparando os dois grupos, ambos mostraram uma melhoria dos sintomas, sem diferença significativa entre eles.[49] O grupo da associação com o acetato de noretisterona mostrou ter menos efeitos secundários (incluindo perda de densidade mineral óssea não significativa) assim como menos interrupções do tratamento e melhor satisfação por parte das doentes. Este estudo randomizado permitiu concluir que a associação de um inibidor da aromatase com um progestativo foi mais favorável e aceite pelas doentes do que com um agonista GnRH.

Enquanto a maioria da literatura sugere que o letrozol pode ser eficaz no tratamento, nem todos os estudos foram bem sucedidos. Num estudo com doze mulheres com endometriose refratária, foram propostas para um tratamento com letrozol e desogestrel.[50] Todas as doentes desenvolveram quistos ováricos e não completaram o tratamento, apesar de no momento de interrupção do tratamento se terem verificado melhorias na dismenorreia e dispareunia.

Os vários estudos referidos permitem concluir que os inibidores da aromatase reduzem a intensidade dos sintomas de endometriose, mas a sua vantagem sob outros fármacos não está clara. As desvantagens deste grupo de fármacos relacionam-se com a maior frequência de efeitos secundários e o custo do tratamento, que têm repercussões na adesão a um longo tratamento. Os efeitos secundários mais comuns são afrontamentos, artralgias, mialgias, cefaleias e diminuição da densidade mineral óssea, principalmente quando em associação com agonistas da GnRH. Os inibidores da aromatase também possuem uma função indutora de ovulação, por isso a ocorrência de gravidezes múltiplas pode ser uma complicação com este tratamento. Também foi observado que após descontinuação dos inibidores da aromatase existe uma rápida recorrência dos sintomas.

4.5. Danazol

Danazol é um derivado de 17 α-etiniltestosterona que produz um estado hiperandrogénico e hipoestrogénico, com efeito na atrofia do tecido endometrial. Quando comparado com placebo, danazol foi eficaz no alívio sintomático.[51] Diferentes formas de administração, como uma administração vaginal e um sistema intrauterino, também foram reportadas, ambas com eficácia na redução dos sintomas e do volume das lesões retovaginais.[52] Porém, este fármaco causa efeitos secundários significativos, pelo hiperandrogenismo, como o hirsutismo, acne, aumento de peso e alterações da voz, que

limitam o seu uso em mulheres. Como anteriormente descrito, teve eficácia comparável a um agonista da GnRH.

4.6. Antagonista de GnRH

Os antagonistas de GnRH têm sido alvo de investigação recente e têm sido depositadas grandes expectativas no seu valor no tratamento da doença. A sua ação nos recetores de GnRH na hipófise consiste num bloqueio competitivo que, ao contrário dos agonistas, não causam a depleção completa das gonadotrofinas FSH e LH, apesar de ser atingido um estado hipoestrogénico. São capazes de promover a supressão da produção de estrogénios dose-dependente, ou seja, com doses mais baixas há apenas uma depleção parcial de estrogénio no organismo, evitando assim os efeitos adversos do hipoestrogenismo. Também tem sido referida a vantagem de apresentarem um início de ação rápido, não causarem uma estimulação inicial das gonadotrofinas após o início do tratamento (ao contrário dos agonistas) e a sua reversibilidade.

Foram poucos os estudos publicados até à data sobre esta classe de fármacos. Existe um pequeno estudo efetuado com o cetrorrelix na dose semanal de 3 mg, em 15 doentes com dor associada à endometriose que revelou um alívio da dor durante o tratamento em todas as doentes e, em 60%, uma regressão do estádio das lesões de endometriose.[45] O cetrorrelix é um péptido antagonista do GnRH, que pela sua estrutura proteica, não pode ser administrado oralmente.

Estão a decorrer estudos mais recentes com antagonistas não-péptidos, com moléculas mais pequenas, que possam ser administrados oralmente, diminuam as reações à injeção e melhorem a adesão das doentes. Existem publicações com os seguintes agentes: NBI-42092, elagolix e TAK-013.

Focando no elagolix, um estudo de fase II em 252 mulheres com endometriose avaliou o elagolix na dose diária de 150 mg em comparação com acetato de medroxiprogesterona em fórmula *depot*, durante 6 meses de tratamento. Os sintomas diminuíram de forma estatisticamente significativa em ambos os grupos. Os efeitos secundários mais descritos foram as cefaleias e náuseas. Apesar da incidência de efeitos secundários ter sido semelhante em todos os grupos, a descontinuação por esta causa foi superior no grupo do acetato de medroxiprogesterona; neste grupo também foram mais frequentes as hemorragias uterinas irregulares. A densidade mineral óssea não sofreu uma redução significativa em nenhum dos grupos.[53] Num outro estudo com 155 doentes, controlado por placebo, foi testado o elagolix nas doses de 150 mg e 250 mg por dia durante 12 semanas.[54] Foram notadas melhorias na dismenorreia e dispareunia, assim como no nível de qualidade de vida, mas não foram significativas na dor pélvica não-cíclica. Foi observada uma ligeira perda de densidade mineral óssea com o uso do elagolix. Náuseas, cefaleias e ansiedade foram os eventos mais comuns. Um terceiro estudo comparou o tratamento com elagolix 150 mg/dia com placebo durante 8 semanas, tendo revelado superioridade do primeiro no alívio da dor,[55] incluindo na sua forma de dor pélvica não-cíclica.

Com base nos estudos publicados até hoje, os eventos adversos mais comuns com o uso do elagolix tem sido os afrontamentos, náuseas e cefaleias. Existe uma redução da densidade mineral óssea pequena mas significativa. Este perfil tolerável de eventos leva a que seja considerado um fármaco com potencial para uso a longo prazo. Permite também uma rápida reversibilidade após a descontinuação, o que poderá ser útil para as mulheres com desejos de reprodução. Apesar das suas inúmeras vantagens, até agora demonstradas, o seu uso clínico ainda não foi aprovado. Estão atualmente a decorrer ensaios clínicos de fase III com o elagolix, com tratamentos mais longos.

5. Contraindicações e efeitos secundários

Todas as terapêuticas descritas possuem contraindicações que podem comprometer o seu uso e uma escolha alternativa. Na tabela 1 encontra-se um resumo das principais contraindicações e efeitos adversos das terapias descritas anteriormente.

Contraindicações e efeitos adversos			
Fármaco	**Contraindicações absolutas**	**Contraindicações relativas**	**Efeitos adversos**
Estroprogestativos	• Gravidez • Metrorragias de etiologia não esclarecida • Cancro da mama • Episódio agudo ou história de TVP/EP • Trombofilias • História de AVC/doença cardíaca isquémica • Doença valvular cardíaca complicada • Múltiplos fatores de risco CV • Hipertensão mal controlada (>160/90mmHg)/com complicações • Tabagismo (>35 anos e >15 cigarros/dia) • IMC >40kg/m^2 • Retinopatia/nefropatia/neuropatia diabética • Cirrose hepática grave/HV aguda • Adenoma /carcinoma hepático • Enxaqueca com aura • Enxaqueca sem aura com >35 anos • Anticorpos antifosfolípidicos positivos	• Período pós-parto • História de cancro da mama/mutações genéticas • Nódulo mamário de etiologia desconhecida • Hipertensão controlada • Tabagismo (>35 anos) • IMC >35kg/m^2 • História familiar de TVP com < 45 anos • Imobilidade • HIV com terapêutica com ritonavir • Tuberculose com algumas terapêuticas* • História de enxaqueca com aura há >5 anos	• Aumento do risco de TEV • HU irregulares • Hipertensão • Alterações de peso • Náuseas • Desconforto mamário • Cefaleias • Depressão

Progestativos orais	• Episódio agudo de TVP/EP • Tumores com RP positivos • Tumores hepáticos benignos/malignos • Cirrose hepática descompensada • Anticorpos antifosfolipídicos positivo/duvidoso	-	• HU irregulares/amenorreia • Aumento de peso • Depressão • Cefaleias • Desconforto mamário • Alterações séricas de colesterol
SIU- LNG	• Gravidez • Malformações ou anomalias uterinas • DIP ativa • Metrorragias de etiologia não esclarecida • Doença maligna do trofoblasto • Carcinoma da mama com RP positivos	• Alto risco de DIP • Doentes imunodeprimidas/tratamento imunossupressor • Doença benigna do trofoblasto • Doença hepática ativa	• HU irregulares • Aumento de peso • Desconforto mamário • Quistos luteínicos
Implante subcutâneo com progestativo	• Gravidez • Tumores com RP positivos • Metrorragia de etiologia não esclarecida	-	• HU irregulares/amenorreia • Cefaleias • Aumento de peso • Acne • Desconforto mamário • Labilidade emocional • Dor abdominal • Reação local
Agonistas da GnRH	• Gravidez/Amamentação • Metrorragia de etiologia não esclarecida • HS conhecida a fármacos similares	-	• Perda de DMO • Sintomas vasomotores • Secura vaginal • Diminuição da libido • HU anormais

			• Insónias • Alterações do humor • Dor/desconforto local da injeção
Antagonistas da GnRH	• Gravidez/Amamentação • Metrorragia não esclarecida • HS conhecida a fármacos similares	-	• Afrontamentos • Náuseas • Cefaleias • Perda ligeira DMO
Inibidores da aromatase	• HS à substância • Gravidez/Amamentação	-	• Afrontamentos • Cefaleias • Diminuição da DMO • Artralgias/mialgias
Danazol	• Gravidez/Amamentação • Insuficiência hepática, renal ou cardíaca graves • Porfiria • Tumor androgénio-dependente • Hemorragia vaginal não esclarecida • HS	-	• Acne • Hirsutismo • Alterações da voz • Aumento de peso • Atrofia mamária • Hemorragia vaginal irregular • Espasmos musculares

* rifampicina, rifabutina. AVC – Acidente vascular cerebral, CV – Cardiovascular, DMO – Densidade mineral óssea, DIP – Doença Inflamatória Pélvica, EP – Embolia pulmonar, HIV – Vírus de Imunodeficiência Adquirida, HS – Hipersensibilidade, HU – Hemorragias uterinas, HV – Hepatite viral, IMC – Índice de massa corporal, RP – Recetores de progesterona, TVP – Tromboembolia venosa profunda, TEV – Tromboembolismo venoso.

6. Tratamento Analgésico

É frequente haver recurso a anti-inflamatórios não-esteroides como tratamento sintomático e imediato em mulheres com endometriose que, mascarando os sintomas, apenas atrasam o início de uma terapêutica apropriada e eficaz, que possa ajudar no controlo dos sintomas e, possivelmente, evitar uma maior progressão da doença.[34]

O seu papel no alívio da dor é através do bloqueio da síntese de prostaglandinas, envolvidas no mecanismo inflamatório e de geração de dor. Devido à longa experiência no seu uso e ao seu preço acessível, continua a ser amplamente usado nestas situações. Porém, quando estudado em comparação com placebo, concluiu-se não haver benefício da toma de um anti-inflamatório não-esteroide (naproxeno) no alívio da dor em mulheres com endometriose.[56,57] Não existem estudos comparativos entre cada um desses fármacos. É importante notar que os anti-inflamatórios não-esteroides têm efeitos secundários significativos, nomeadamente gastrointestinais.

Como referido anteriormente, a dor na endometriose é complexa e envolve uma componente somática, visceral e neuropática. A abordagem terapêutica da dor pélvica crónica deverá ser multidisciplinar e personalizada. Os fármacos analgésicos não opióides e opióides fortes podem ser incluídos no tratamento farmacológico da dor refratária a terapêuticas comuns, isoladamente ou em associação a outros fármacos. A utilização dos opióides fortes está reservada a unidades de dor. Podem ser utilizados concomitantemente fármacos com ação coadjuvante tais como os antidepressivos e os anticonvulsivantes.

Um estudo descritivo foi efetuado em 44 mulheres, numa unidade de dor, com dor pélvica crónica associada a endometriose e refratária ao tratamento convencional. A manipulação clínica (com antidepressivos, anticonvulsivantes e opióides) permitiu um controlo adequada da dor em aproximadamente metade das doentes.[58] Os raros estudos

existentes são insuficientes para permitir tirar conclusões relativamente à aplicação dos diferentes fármacos utilizados para a terapêutica da dor na situação específica da dor crónica associada com a endometriose.

7. Outras terapêuticas emergentes

As terapêuticas mais recentemente investigadas têm-se baseado em atingir alvos moleculares importantes na patogénese da doença, à medida que vão sendo conhecidos, ainda que esta não esteja bem definida. As áreas de estudo são sobretudo a resposta inflamatória, a resposta imune, a sobrevivência, proliferação e invasão celulares e a neoangiogénese.[5]

7.1. Moduladores seletivos dos recetores de progesterona (MSRP)

Os moduladores seletivos dos recetores de progesterona (MSRP) são substâncias que se ligam aos recetores da progesterona, podendo atuar como agonista, antagonista ou ambas. Promovem efeitos diversos, como efeito anti-proliferativo do tecido endometrial, supressão de fatores de crescimento e da angiogénese e diminuição do fluxo vascular ao nível das artérias espiraladas do útero. A utilidade dos MSRP na endometriose reside também na potencial supressão da produção de prostaglandinas pelo tecido endometrial. Possibilitam a manutenção dos níveis de estrogénios circulantes evitando os efeitos de privação de estrogénio.

A mifepristona, com efeito antagonista, é um dos fármacos deste grupo. Vários estudos experimentais comprovaram o seu efeito nos sintomas e regressão das lesões. Apenas dois pequenos estudos clínicos usaram a mifepristona com sucesso em mulheres com endometriose, na toma oral ou na forma de implante subcutâneo.[59] As desvantagens deste fármaco incluem os seus efeitos anti-glucocorticóides, efeitos vasomotores e abortivos.

Outros compostos foram desenvolvidos, com melhoria destes aspetos secundários: asoprisnil, onapristona, lonaprisal, acetato de telapristona e acetato de ulipristal.

Um estudo randomizado e controlado avaliou durante 12 semanas mulheres com endometriose previamente diagnosticada por cirurgia. As doentes foram tratadas com asoprisnil (5, 10 ou 25 mg) *versus* placebo. As três dosagens de asoprisnil reduziram de forma significativa e equivalente as dores quando comparado com placebo.[60,61] Um tratamento com acetato de ulipristal foi aplicado em modelos animais, comparado a placebo, que mostrou eficácia na redução do volume e peso das lesões de endometriose, porém ainda não existem estudos em humanos para o acetato de ulipristal. Efeitos secundários comuns dos MSRP são cefaleias, dores abdominais e fraqueza. À data apenas a mifepristona e o acetato de ulipristal estão aprovados para uso clínico para outras indicações, não estando aprovados na endometriose.

7.2. Moduladores seletivos dos recetores de estrogénio

O raloxifeno é o protótipo deste grupo, com efeito antagonista dos recetores de estrogénio no útero, com potencial efeito inibidor do crescimento endometrial. Mantém o nível de estrogénios elevado no sangue, sem interferência na densidade mineral óssea, que lhe confere vantagem. Foi publicado um ensaio randomizado e controlado por placebo com 6 meses de duração, em 93 mulheres, aplicando o raloxifeno em contexto pós-operatório em comparação com o placebo, que mostrou que o intervalo livre de dor é menor no grupo de tratamento.[62] O estudo terminou antecipadamente. Uma segunda cirurgia foi realizada mais precocemente no grupo tratamento e o autor considerou este facto independente da recorrência de endometriose. Ainda assim, este agente não revelou eficácia na doença.

Bazedoxifeno é outro agente com eficácia demonstrada em estudos animais, porém não apresenta estudos clínicos que o apoiem na área da endometriose.

7.3. Anti-inflamatórios

A COX-2, uma enzima do grupo das ciclo-oxigenases da família das mieloperoxidases, com papel chave no processo de síntese de prostaglandinas, foi associada à patogénese da endometriose, não só pelo seu efeito inflamatório como também pelo seu efeito demonstrado no mecanismo de angiogénese. Os inibidores seletivos da COX-2, como rofecoxib ou celecoxib, revelaram ser eficazes na redução das lesões de endometriose, com menores efeitos secundários gastrointestinais. Porém, revelaram um aumento do risco cardiovascular em utilizações prolongadas, o que condiciona o seu uso nesta doença. O rofecoxib teve um ensaio clínico controlado e randomizado que comprovou a sua eficácia mas, pelos seus efeitos adversos severos, foi retirado do mercado.

A pentoxifilina é um composto que demonstrou possuir propriedades anti-inflamatórias, imunomodeladoras e anti-angiogénicas. Foi alvo de vários estudos, em variadas condições clínicas, com segurança demonstrada. Como proposta de tratamento na endometriose, foi utilizada durante 6 meses, em 49 mulheres sujeitas a cirurgia, e quando comparada com placebo, revelou melhoria significativa da dor.[63] Não foram registados eventos adversos com o seu uso.

7.4. Anti-angiogénicos

A angiogénese, considerada como o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos a partir de outros pré-existentes, tem também o seu papel estabelecido na patogénese da doença, e como tal, tem despertado o seu interesse na investigação científica. Há vários agentes anti-angiogénicos em estudo que demonstraram o seu efeito na regressão das lesões de endometriose. Porém, existem muitas dificuldades na sua aplicabilidade clínica, uma vez que podem interferir nos processos de angiogénese fisiológica. Até à data, existem poucos ensaios clínicos com este tipo de agentes.

O fator crescimento vascular endotelial (VEGF) é um dos mais importantes fatores na regulação da angiogénese. O bevacizumab é um anticorpo monoclonal recombinado anti-VEGF aprovado para outras patologias. Tem sido alvo de investigação na sua aplicação nas lesões de endometriose. Em ratos, foi confirmado o seu efeito de diminuição da densidade vascular e da proliferação celular e aumento da apoptose celular das lesões de endometriose. No entanto, pelos graves efeitos secundários identificados, como hipertensão, proteinúria, perfuração gastrointestinal, trombose e hemorragias, não foi ainda aprovado para terapêutica na endometriose.[64]

Sendo a hipoxia um estímulo para a produção de VEGF, investigou-se também a possibilidade de inibição desta via e, consequentemente, inibição da sinalização de VEGF. O 2-metoxiestradiol foi proposto para este efeito. No entanto, problemas na farmacocinética impossibilitaram a sua disponibilização para esta doença.[64]

As estatinas, inibidores da enzima 3-hidroxil-3-metilglutaril-co-enzima A redutase (HMG-CoA), quando usados em doses elevadas demonstraram ter efeitos mediados por múltiplos mecanismos, como a diminuição da proliferação endotelial, indução da apoptose, inibição da síntese de VEGF e da secreção de metaloproteinases da matriz (MMP). A nível experimental, foram observados efeitos inibitórios do desenvolvimento de lesões de endometriose. Um estudo randomizado recente, que comparou a eficácia na redução da dor em 60 mulheres com endometriose entre sinvastatina e triptorelina (agonista GnRH), revelou que os tratamentos tiveram eficácia comparável na redução da dor.[65]

Inibidores da angiogénese endógenos, como a endostatina e angioestatina, são derivados de moléculas da matriz extracelular e têm a sua ação em diversos mecanismos. Inibem a proliferação e migração de células endoteliais, inibem a atividade de metaloproteinases e bloqueiam a ligação do VEGF ao seu recetor.[64] Em estudos experimentais, a endostatina, apesar do seu perfil favorável, revelou problemas no seu fabrico a nível industrial que

limitaram o seu uso. Com a angioestatina, a terapia génica em ratos revelou ser efetiva mas com efeitos secundários a nível da função fisiológica reprodutiva, nomeadamente a supressão do desenvolvimento do corpo lúteo e da produção de hormonas sexuais.

Sendo conhecido o efeito do neurotransmissor dopamina como inibidor da atividade angiogénica e da permeabilização vascular do VEGF, através da endocitose do seu recetor (VEGF-R2), foi explorado o efeito de agonistas da dopamina nas lesões endometrióticas a nível experimental e clínico. Num estudo piloto, com quinagolide aplicado a mulheres com endometriose e hiperprolactinémia, este tratamento demonstrou induzir a redução do tamanho das lesões de endometriose em 70%, sendo que 35% das lesões sofreram remissão completa.[64] Um outro estudo comparou a redução de volume dos endometriomas num tratamento com cabergolina em contraposição com um agonista da GnRH, triptorelina: a cabergolina revelou ter melhores resultados na redução do tamanho do endometrioma e os efeitos secundários não foram relevantes.[66]

Os recetores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR) também têm sido estudados na endometriose. Atuam como fatores de transcrição, com impacto em processos de diferenciação celular, com 3 formas: PPAR-α, PPAR-γ e PPAR-δ/β. Descoberto o seu efeito ao nível de VEGF, de TNF-α e outras citocinas, com regressão de lesões de endometriose, os agonistas PPAR têm sido propostos na endometriose. Apesar dos bons resultados nos estudos experimentais, apenas um estudo clínico com roziglitazona em 3 mulheres com endometriose foi realizado, sendo portanto insignificante e insuficiente. Os efeitos adversos desta classe são um fator importante e limitativo.

O TNP-470 é um derivado semissintético da fumagilina, que tem propriedades anti-angiogénicas.[64] Foi demonstrado a nível experimental o seu efeito na diminuição da densidade vascular das lesões de endometriose. Porém, os seus efeitos no sistema reprodutor feminino, tais como inibição da maturação endometrial, da formação do corpo lúteo e do

crescimento embrionário, e a neurotoxicidade que provoca limitaram a sua introdução na clínica. Surgiram novos compostos derivados deste, a caplostatina e a lodamina, que demonstraram ausência de efeitos adversos no sistema reprodutor e melhor disponibilidade oral, mas ainda não foram aprovados em ensaios clínicos.

7.5. Imunomoduladores

Há fortes evidências que alterações no sistema imunitário com repercussões no processo inflamatório local têm um papel na patogénese da doença. O anti-fator de necrose tumoral α (anti-TNFα), infliximab, pertence a este grupo. É um anticorpo monoclonal que se liga ao TNF-α e neutraliza os seus efeitos nocivos pró-inflamatórios e moduladores da resposta imunológica, que provocam a estimulação da adesão e proliferação das lesões de tecido endometrial. Porém, o seu perfil de segurança é motivo de atenção, assim como os custos elevados associados ao seu uso. Foi realizada uma meta-análise com o objetivo de apurar o uso dos agentes anti-TNFα na endometriose. A conclusão retirada foi de insuficiente evidência científica para conseguir apurar a eficácia ou segurança deste fármaco.[67] No único ensaio randomizado e controlado apurado, em 21 doentes durante 12 semanas, os resultados não mostraram benefício com o uso do infliximab na redução da dor em relação ao placebo. Não foi relatada uma significativa incidência de eventos adversos no uso deste fármaco.

7.6. Antioxidantes

Tendo em conta o ambiente de *stress* oxidativo encontrado em doentes com endometriose, foi investigada uma suplementação antioxidante com vitaminas no tratamento da endometriose, num estudo randomizado e controlado, em 55 mulheres, durante 8 semanas. Entre o grupo tratamento (vitamina E + vitamina C) e grupo placebo, observou-se uma diminuição da dor nas doentes do grupo tratamento, e uma simultânea diminuição dos

marcadores inflamatórios do líquido peritoneal.[68] Foi considerado um perfil de segurança aceitável e uma eficiente alternativa na abordagem desta patologia.

A melatonina tem características analgésicas, anti-inflamatórias e antioxidantes, além de provocar a redução dos níveis de LH com efeito inibidor da ovulação e aumento dos níveis de progesterona. Foi proposta como tratamento médico na endometriose, tendo sido verificado um efeito benéfico na redução dos níveis de dor em comparação com o placebo, após 8 semanas de tratamento.[69] No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Os ácidos gordos ómega 3 inibem mediadores inflamatórios como IL-8 e prostaglandinas. Através desse mecanismo foi provado o seu efeito inibitório na sobrevivência de células endometriais. Num estudo controlado com placebo, mas não-randomizado, com 12 meses, foi registada uma redução da dismenorreia e dispareunia.[60]

A N-acetilcisteína é um antioxidante que provou diminuir a proliferação de células do estroma endometrial. Num estudo não-controlado, durante 3 meses, foi observada uma redução ligeira do diâmetro do endometrioma nas doentes tratadas com N-acetilcisteína em comparação com um aumento no grupo não-tratado.[70]

7.7. Acupuntura

A acupuntura tem sido utilizada em variadas condições patológicas. O seu efeito benéfico relaciona-se com mecanismos de analgesia, anti-inflamatórios e imunomodeladores. Numa meta-análise de estudos da acupuntura e o seu papel na endometriose, apenas 1 de 24 estudos reuniu os critérios de satisfação para um estudo controlado e portanto não é suficiente para retirar conclusões. Esse estudo foi realizado em 67 mulheres com endometriose. A acupuntura auricular reduziu a dismenorreia em 92% dos doentes, de forma estatisticamente significativa, em comparação com a Medicina Chinesa Ervanária que registou 60% de melhorias.[71] Não foram registados eventos adversos.

7.8. Medicina Chinesa

A Medicina Chinesa tem ganho popularidade com as suas ervas medicinais como alternativa às terapêuticas tradicionais. Vários estudos experimentais têm demonstrado os seus efeitos pleiotrópicos, entre eles a atividade anti-inflamatória e anti-proliferativa de células endometriais. De acordo com uma revisão sistemática que avaliou 2 ensaios randomizados e controlados, comparando o uso de Medicina Chinesa com gestrinona ou danazol em doentes com endometriose, a medicina chinesa revelou efeitos comparáveis à gestrinona e melhores resultados que o danazol.[72] A associação de uso oral e enema também pode ser mais eficaz, sendo observados menores efeitos secundários. Num recente estudo controlado em 65 doentes submetidas a cirurgia, a medicina chinesa em comparação com um agonista da GnRH (acetato de goserelina) não revelou diferenças significativas na recorrência da doença.[73] Não foram registados efeitos adversos em nenhum dos grupos. Apesar de evidenciarem um papel benéfico da Medicina Chinesa, este pequeno número de estudos clínicos é insuficiente para recomendar a sua aplicação prática.

7.9. Agentes inibidores da desacetilase das histonas (HDACI)

A endometriose pode ser considerada também uma doença epigenética. Estes compostos inibidores podem interferir nos processos de silenciamento genético, reativando genes e intervindo na proliferação e sobrevivência celular. A tricostatina A é o agente mais estudado. Esse composto e o ácido valpróico foram capazes de reduzir o tamanho das lesões de endometriose em estudos animais. A baixa biodisponibilidade e toxicidade da tricostatina A limitou a sua aplicação em humanos. O ácido valpróico teve a sua eficácia testada em mulheres com adenomiose, mas nenhum ensaio clínico foi realizado em mulheres com endometriose. A romidepsina, pertencente a esta classe, revelou também inibir a expressão, transcrição e secreção do VEGF em células endometrióticas,[64] apresentando também propriedades anti-angiogénicas.

7.10. Vias de sinalização cinase

O microambiente inflamatório, hormonal e de *stress* oxidativo em que as lesões de endometriose se encontram, influencia a sobrevivência celular através da interação entre recetores da membrana e a cascata de ativação das cinases intracelulares.[74] Muitas destas vias de sinalização cinase estão continuamente ativadas na endometriose, que provoca um aumento da proliferação e sobrevivência celular. As 3 vias identificadas são: NFkB, MAPK e PI3K/AKT/mTOR. Em modelos experimentais foi provada a eficácia de agentes inibidores destas vias nas lesões de endometriose, mas ainda não foi testada a sua eficácia em ensaios clínicos. As maiores limitações destes compostos são os efeitos adversos, nomeadamente os seus potenciais efeitos embriotóxicos e teratogénicos.

7.11. *Palmitoil-etanolamina e transpolidatina*

A palmitoil-etanolamina é um análogo da anandamina com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, imunossupressoras e antioxidantes. A transpolidatina é derivado de um composto presente em variadas plantas com capacidade de inibir mediadores inflamatórios e inibir a desgranulação de mastócitos. Estas duas substâncias foram avaliadas em associação, no controlo dos sintomas em 61 mulheres com endometriose, previamente sujeitas a cirurgia por endometriose, num estudo controlado e randomizado. Além do grupo associação e um grupo placebo, foi utilizado um terceiro grupo com celecoxib, um anti-inflamatório não-esteroide. Foi observada uma redução dos níveis de dor em todos os grupos, sendo que a associação mostrou ser mais eficaz que o placebo.[75] No entanto, o grupo do celecoxib foi o que teve melhores resultados. Não foram relatados efeitos adversos com esta associação. Foi considerada uma hipótese eficaz e viável em doentes que não possam usufruir de outras terapêuticas. Um outro estudo com esta associação foi efetuado em 47 doentes, que foram separadas em dois grupos consoante a localização das lesões (grupo A com lesões do

septo retovaginal, grupo B com lesões ováricas). Em ambos, foram notadas significativas melhorias nos sintomas de dor e similares, exceto na dismenorreia, em que as melhorias foram mais rapidamente sentidas no grupo B.[76] Este estudo permitiu concluir que estes agentes foram eficazes no tratamento da dor independentemente da localização das lesões endometrióticas.

7.12. Metformina

A metformina é um fármaco amplamente utilizado no tratamento da diabetes e na síndrome do ovário poliquístico, com propriedades anti-inflamatórias, anti-angiogénicas e com capacidade de alteração da produção de hormonas ováricas. Num estudo experimental, a metformina foi capaz de provocar a regressão das lesões de endometriose, porém ainda são escassos os estudos com esta substância para se poderem retirar conclusões.

8. CONCLUSÃO

A endometriose é uma doença crónica que afeta mulheres em idade reprodutiva, com grave repercussão nas suas vidas pessoais, profissionais e sociais. Apesar da possibilidade de ser assintomática, as mulheres portadoras desta doença deparam-se geralmente com dois problemas: a dor e a infertilidade.

Um grande desafio nesta doença continua a ser o atraso de diagnóstico, que varia entre 5 a 10 anos. A dismenorreia é um sintoma comum em jovens adolescentes, que poderá estar associado a endometriose, mas que continua desvalorizado ou omitido por tabus sociais e culturais em relação aos órgãos sexuais. Merece uma especial atenção, porque poderá contribuir para um diagnóstico mais precoce. O uso de contracetivos que suprimem os sintomas também poderá estar em causa.[77] Adicionalmente, devido à variedade clínica da doença, os médicos apresentam dificuldade no diagnóstico.

Apesar das intensas décadas de investigação, com uma melhor compreensão do papel dos recetores hormonais, da função imunitária e dos mecanismos de angiogénese, entre outros, a exata patogénese da doença continua por explicar.

Na prática clínica, o tratamento da doença é feito através de um controlo dos sintomas, não havendo um tratamento definitivo. A base do tratamento assenta numa terapêutica cirúrgica ou médica. Embora a cirurgia origine melhorias na dor relacionada à endometriose, qualidade de vida e função sexual, está associada a complicações viscerais, vasculares e neurológicas. Além disso, comporta uma alta taxa de recorrência dos sintomas. Por estas razões, a terapêutica farmacológica representa a primeira linha no tratamento da dor na endometriose, sabendo que uma suspensão do tratamento irá desencadear uma recorrência dos sintomas. A manipulação hormonal é considerada como a principal forma de estabilizar o crescimento das lesões e frenar a progressão da doença. Mas existem outras opções não

hormonais para o controlo da doença. Um fármaco seletivo com ação apenas no endométrio ectópico ainda não está disponível.

A escolha do agente depende de vários fatores: a intensidade da dor, idade da doente, desejo reprodutivo, impacto profissional, função sexual e qualidade de vida. Condições patológicas ou fisiológicas também são fatores determinantes na opção. Deve ser uma escolha individualizada. A adesão ao tratamento a longo prazo é crucial, sendo por isso importante considerar a prévia experiência e tolerância a certos agentes.

Atualmente, o tratamento mais utilizado são os estroprogestativos, os progestativos e os agonistas da GnRH. Os AINES são agentes amplamente usados em variadas patologias, não sendo a endometriose uma exceção. Poucos estudos demonstraram a sua eficácia, mas continua a ser dos fármacos mais prescritos na doença, e a ser recomendado pelo seu efeito na redução da dismenorreia. O mais recente inibidor da COX-2 (rofecoxibe), apesar de eficaz, foi retirado do mercado pelos seus graves efeitos secundários. Os fármacos analgésicos não opióides e opióides fortes podem ser incluídos no tratamento farmacológico da dor refratária a terapêuticas comuns, isoladamente ou em associação a outros fármacos. Fármacos antidepressivos e anticonvulsivantes ficam também reservados para uma terapêutica co-adjuvante.

Os estroprogestativos são sem dúvida os agentes de primeira linha. Podem ser administrados de forma segura por longos períodos de tratamento, têm baixo custo e são bem tolerados. Têm sido usados tanto em regime cíclico como contínuo. O regime contínuo possui evidência crescente de benefício na redução dos sintomas e na qualidade de vida dos doentes em relação ao regime cíclico. O anel vaginal e o sistema transdérmico ainda não possuem evidência clínica suficiente que apoie a sua introdução como opção terapêutica na doença.

Os progestativos são eficazes no controlo da dor associada à endometriose, aliados ao seu baixo custo são uma opção principal no tratamento da doença, porém os seus efeitos

adversos não devem ser esquecidos e podem em algumas mulheres limitar o seu uso. O sistema intrauterino de libertação de levonorgestrel (SIU-LNG) representa uma nova estratégia com a vantagem de maior adesão ao tratamento. No entanto, torna-se necessário maior evidência de eficácia do SIU-LNG, com estudos bem desenhados e com um longo prazo, que permita verificar a sua eficácia ao final dos 5 anos de utilização. O implante subcutâneo com etonogestrel possui ainda escassos ensaios clínicos. A sua utilização revelou eficácia no controlo da dor, porém existem dúvidas em relação à sua aplicação pelo seu perfil de efeitos adversos.

Os agonistas da GnRH são tratamentos de segunda linha, apesar da sua eficácia, principalmente pelos seus efeitos adversos importantes, salientando-se a perda de densidade mineral óssea e os sintomas por hipoestrogenismo. Deve ser administrado simultaneamente estrogénio em baixa dose ou progestativo para reduzir os seus efeitos secundários e aumentar a adesão na sua utilização a longo-termo.

Os inibidores da aromatase têm sido propostos para o tratamento da doença mais recentemente e têm-se mostrado eficazes. Porém, alguns efeitos adversos e os preços elevados têm desencorajado o seu uso. É recomendada a associação desta terapêutica com agonistas de GnRH ou progestativos, para associar o efeito de inibição do eixo hipotálamo-ovário na produção de estrogénios ováricos. Os inibidores da aromatase, em associação a outra terapêutica médica, devem apenas ser utilizados em casos refratários a outros tratamentos. Mais recentemente, tem sido discutida a relevância do uso destes agentes em doentes pós-menopáusicas com endometriose, visto que após a menopausa, a maior parte da produção de estrogénios é extra-ovárica.

O danazol, apesar de ter sido um dos primeiros fármacos a ser aprovado na endometriose, tem sido abandonado pelos seus efeitos adversos androgénicos. Já não se encontra comercializado em Portugal.

O tratamento padrão preconizado na doença (estroprogestativos, progestativos, análogos da GnRH) são opções hormonais que impossibilitam a gravidez e não estão isentos de efeitos adversos. As doentes impossibilitadas de fazer esta terapêutica padrão por apresentarem contraindicações ou comorbilidades associadas têm as suas opções muito limitadas. Outros aspetos negativos destas opções hormonais são as elevadas taxas de recorrência após a suspensão do tratamento e a possibilidade de ocorrência de um alívio apenas parcial da dor. Os fármacos atualmente usados estão longe de serem ideais.

Na consequência das limitações da terapêutica atualmente disponível, há uma necessidade de desenvolvimento de novos agentes hormonais e não-hormonais. Com base no desenvolvimento da investigação da patogénese da doença, novos alvos terapêuticos têm sido testados, que revelam um grande potencial no futuro da terapêutica da doença. Espera-se que estes agentes consigam superar as limitações dos atuais tratamentos hormonais.

Os antagonistas da GnRH surgem como uma versão melhorada dos agonistas do GnRH, com diversas vantagens. Além do seu perfil de efeitos adversos bastante tolerável, têm a capacidade de rápida reversibilidade. O elagolix é o mais promissor, com estudos clínicos a decorrer atualmente.

Os moduladores seletivos dos recetores da progesterona presumivelmente não serão escolhas de primeira linha porque partilham os mesmos mecanismos que os fármacos existentes, incluindo o potencial efeito contracetivo. Em relação aos moduladores seletivos dos recetores de estrogénios, o raloxifeno teve resultados desanimadores num ensaio clínico realizado.

Vários compostos anti-angiogénicos, anti-inflamatórios e antioxidantes têm sido estudados, com resultados promissores, mas a escassez de ensaios clínicos impossibilita o seu avanço como terapêutica na endometriose.

O infliximab não atingiu as expectativas nos estudos clínicos. As vias de sinalização cinases têm sido descritas como tendo um importante papel em muitas respostas celulares, e devem ser consideradas como uma via crucial para terapêutica na endometriose. Os inibidores destas vias têm tido resultados promissores a nível experimental, porém carece de conclusões a nível de ensaios clínicos. A maior limitação destes agentes é o seu perfil de toxicidade. É importante o desenvolvimento a este nível. Uma melhor compreensão dos compostos chave neste processo irá permitir uma terapêutica mais direcionada e eficaz.

A acupuntura e a medicina tradicional chinesa têm ganho popularidade nos últimos anos, em diversas áreas da saúde, e a sua aplicação na endometriose tem sido procurada. Não há atualmente evidência forte e suficiente que sustente a sua introdução como tratamento na endometriose, mas poderá ser uma realidade no futuro.

Apesar do grande número de novos fármacos testados em estudos pré-clínicos, poucos tiveram acesso a ensaios clínicos. Muitos destes novos agentes podem causar efeitos adversos sistémicos graves, mas continuam sem estar devidamente estudados. Na falta de evidência clínica sólida baseada em maiores ensaios randomizados e controlados, a introdução destes novos fármacos na endometriose está longe de ser alcançada.

Existem vários problemas que limitam a transposição de estudos experimentais e estudos em animais para ensaios clínicos controlados e randomizados. Uma laparoscopia diagnóstica seria o único método possível de uma boa seleção populacional de controlo. Um outro problema é a falta de uniformização dos estudos experimentais pré-clínicos. É necessário um melhor desenho e execução dos estudos, regulamentação das amostras de população e estipulação de metas farmacológicas e clínicas definidas, que tragam uma maior confiança para a transição para ensaios clínicos. Ainda é questionado se os modelos animais atualmente usados são os mais adequados na investigação na endometriose.

Apesar das várias publicações internacionais de propostas de controlo da doença, existem ainda áreas com controvérsia. Nem todas as doentes sob terapia hormonal experienciam uma melhoria na dor e nem todas conseguirão evitar a cirurgia. No entanto, a maioria dos doentes apresenta melhorias na sua qualidade de vida e conseguem um controlo eficaz da dor com terapêuticas tradicionais.

No futuro, a determinação do genótipo da doente e o desenvolvimento da farmacogenómica poderá ajudar não só a desenvolver o conhecimento sobre a doença como a encontrar uma terapêutica mais adequada e individualizada, com melhores resultados e menor risco de efeitos secundários.

Sendo a endometriose comum entre mulheres em idade reprodutiva, é crucial que a investigação continue a ser realizada para uma melhor compreensão e tratamento da doença.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Professora Doutora Maria Margarida Dias e Dr.ª Sara Campos pela disponibilidade e ajuda indispensável à realização deste trabalho. À minha família e amigos, pelo apoio incansável, por todos os conselhos e motivação que me fazem acreditar na minha capacidade de fazer sempre mais e melhor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol*. 2016:1-5.

2. Bennett G., Slywotzky C., Cantera M. HE. Unusual Manifestations and Complications of Endometriosis - Spectrum of Imaging Findings: Pictorial Review. *AJR Integr Imaging*. 2010;(June):34-46.

3. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso sobre endometriose. 2015;1.

4. Apostolopoulos N V, Alexandraki KI, Gorry A. Association between chronic pelvic pain symptoms and the presence of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):439-445.

5. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):261-275.

6. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016:3-8.

7. Guo S. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009;15(4):441-461.

8. Berlanda N, Somigliana E, Pina M, Buggio L, Dridi D, Vercellini P. Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician? *Eur J Obstet Gynecol*. 2016:7-11.

9. Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, Giorgi O De, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3450-3459.

10. Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E, et al. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis- associated severe deep dyspareunia II: Effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Hum Reprod*. 2013;28(5):1221-1230.

11. ESHRE. Management of women with endometriosis. 2013:1-97.

12. Somigliana E, Busnelli A, Benaglia L, et al. Postoperative hormonal therapy after surgical excision of deep endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016:2-5.

13. Meresman GF, Ph D, Auge L, Baran RI. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1141-1147.

14. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril*. 2008;90(5):1583-1588.

15. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril*. 2003;80(3):560-563.

16. Caruso S, Fava MISC V, Cianci ECA. Comparative, open label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis associated pelvic pain on 2 mg dienogest / 30 µg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest*. 2016.

17. Guzick DS, Huang L-S, Broadman BA, Hornstein M. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1568-1573.

18. Muzii L, Tucci C Di, Achilli C, et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas : a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;(February):203-211.

19. Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, et al. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2150-2161.

20. Ferrero S, Camerini G, Ragni N, Venturini PL, Biscaldi E, Remorgida V. Norethisterone acetate in the treatment of colorectal endometriosis: a pilot study. *Hum Reprod*. 2010;25(1):94-100.

21. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen – progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril*. 2005;84(5):1375-1387.

22. Cheewadhanaraks, Sopon Peeyananjarassri, Krantarat Choksuchat, Chainarong Dhanaworavibul, Kriengsak Choobun T, Bunyapipat S. Interval of Injections of Intramuscular Depot Medroxyprogesterone Acetate in the Long-Term Treatment of Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Comparative Trial. *Gynecol Obstet Invest*. 2009:116-121.

23. Cheewadhanaraks, Sopon Choksuchat, Chainarong Dhanaworavibul K, Liabsuetrakul T. Postoperative Depot Medroxyprogesterone Acetate versus Continuous Oral Contraceptive Pills in the Treatment of Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Comparative Trial. *Gynecol Obstet Invest*. 2012:151-156.

24. Schlaff W, Carson S, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril*. 2006;85(2).

25. Cromer BA, Bonny AE, Stager M, et al. Bone Mineral Density in Adolescent Females

Using Injectable or Oral Contraceptives: A 24 Month Prospective Study. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2060-2067.

26. Wong A, Tang L, Chin R. Levonorgestrel-releasing intrauterine system 8Mirena) and Depot medroxyprogesterone acetate (Depoprovera) as long-term maintenance therapy for patients with moderate and severe endometriosis: A randomised controlled trial. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2010:273-279.

27. Morotti M, Sozzi F, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment. *Eur J Obstet Gynecol*. 2014;183:188-192.

28. Miyashita M, Koga K, Takamura M, et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Ginecol Endocrinol*. 2014;3590:1-5.

29. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol*. 2010;151(2):193-198.

30. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis : efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2012:167-173.

31. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis : a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*. 2010;25(3):633-641.

32. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Detailed analysis of a randomized , multicenter , comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in

endometriosis. *Int J Gynecol Obstet*. 2012;117(3):228-233.

33. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis - a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril*. 2009;91(3):675-681.

34. Caruso S, Cianci MIS, Fava EC V. Quality of life and sexual function of women affected by endometriosis associated pelvic pain when treated with dienogest. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(11):1211-1218.

35. Takaesu Y, Nishi H, Kojima J, et al. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. *J Obstet anda Gynaecol Res*. 2016:6-7.

36. Tekin YB, Dilbaz B, Altinbas K, Dilbaz S, D M. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril*. 2011;95(2):492-496.

37. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(7):1993-1998.

38. Morelli M, Sacchinelli A, Venturella R, Mocciaro R. Postoperative administration of dienogest plus estradiol valerate versus levonorgestrel-releasing intrauterine device for prevention of pain relapse and disease recurrence in endometriosis patients. *J Obstet anda Gynaecol Res*. 2013:1-6.

39. Tanmahasamut, Prasong Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S. Postoperative Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System for Pelvic Endometriosis-Related Pain. *Am Coll Obstet Gynecol*. 2012;119(3):519-526.

40. Am A, Houston B, Hg A, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1).

41. Kim M, Jean Y, Kyoung M, Wook Y, Seong B, Ju S. The efficacy of long-term maintenance therapy with a levonorgestrel-releasing intrauterine system for prevention of ovarian endometrioma recurrence. *Int J Gynecol Obstet*. 2016:3-6.

42. Walch K, Unfried G, Huber J, et al. Implanon ® versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis - a pilot study. *Contraception, Elsevier*. 2009;79:29-34.

43. Hashim HA. Gonadotrophin-releasing hormone analogues and endometriosis: current strategies and new insights. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(May 2011):314-321.

44. Brown J, Pan A, Rj H. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis (Review). *Cochrane Libr*. 2010;(12).

45. Batzer FR. GnRH analogs: Options for endometriosis-associated pain treatment. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;13(6):539-545.

46. Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Remorgida V. Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24(12):3033-3041.

47. Roghaei MA, Tehrany HG, Taherian A. Effects of Letrozole Compared with Danazol on Patients with Confirmed Endometriosis : A Randomized Clinical Trial. *Int J Fertil Steril*. 2010;4(2):67-72.

48. Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis :

a prospective randomized trial. *Hum Reprod*. 2004;19(1).

49. Ferrero S, Venturini PL, Gillott DJ, Remorgida V. Letrozole and norethisterone acetate versus letrozole and triptorelin in the treatment of endometriosis related pain symptoms : a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9(1):88.

50. Remorgida V, Abbamonte LH, Ragni N, Fulcheri E, Ferrero S. Letrozole and desogestrel-only contraceptive pill for the treatment of stage IV endometriosis. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2007;(January):222-225.

51. Farquhar C, Prentice A, Aa S, Selak V. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis (Review). *Cochrane Libr*. 2010;(4).

52. Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Maggiore U. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil Steril*. 2015;104(4):771-792.

53. Carr B, Dmowski WP, Brien CO, et al. Elagolix, an Oral GnRH Antagonist, Versus Subcutaneous Depot Medroxyprogesterone Acetate for the Treatment of Endometriosis: Effects on Bone Mineral Density. *Reprod Sci*. 2014;21(11):1341-1351.

54. Diamond MP, Carr B, Dmowski WP, et al. Elagolix Treatment for Endometriosis-Associated Pain: Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Reprod Sci*. 2014.

55. Ezzati M, Carr BR. Elagolix, a novel, orally bioavailable GnRH antagonist under investigation for the treatment of endometriosis-related pain. *Women's Heal*. 2015;11:19-28.

56. Avraham S, Seidman DS. Surgery versus pharmacological treatment for endometriosis. *Futur Med*. 2014:161-166.

57. Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis (Review). *Cochrane Libr*. 2010;(2).

58. Martinez B, Canser E, Gredilla E. Management of Patients with Chronic Pelvic Pain Associated with Endometriosis Refractory to Conventional Treatment. *Pain Pract*. 2013;13(1):53-58.

59. Tosti C, Biscione A, Morgante G, Bifulco G, Luisi S, Petraglia F. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016.

60. Platteeuw L, Hooghe TD. Novel agents for the medical treatment of endometriosis. *Curr Opin Obs Gynecol*. 2014:243-252.

61. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective Progesterone Receptor Modulator Development and Use in the Treatment of Leiomyomata and Endometriosis. *Endocr Rev*. 2014;26(April):423-438.

62. Stratton P, Sinaii N, Segars J, et al. Return of Chronic Pelvic Pain From Endometriosis After Raloxifene Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Obs Gynecol*. 2009;111(1):88-96.

63. Kamencic H, Thiel JA. Pentoxifylline After Conservative Surgery for Endometriosis: A Randomized, Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008.

64. Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):682-702.

65. Almassinokiani F, Mehdizadeh A, Sariri E, et al. Effects of simvastatin in prevention of pain recurrences after surgery for endometriosis. *Med Sci Monit*. 2013:534-539.

66. Hamid A, Madkour W, Moawad A, Elzaher M, Roberts M. Does Cabergoline help in decreasing endometrioma size compared to LHRH agonist? A prospective randomized study. *Arch Gynecol Obs*. 2014.

67. Lu D, Song H, Shi G. Anti-TNF-α treatment for pelvic pain associated with

endometriosis (Review). *Cochrane Libr*. 2013;(3).

68. Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A, Dominguez C, Parthasarathy S. Antioxidant Supplementation Reduces Endometriosis Related Pelvic Pain in Humans. *Transl Res*. 2014;161(3):189-195.

69. Schwertner A, Santos CC, Costa G, et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: A phase II, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Elsevier*. 2013;154(6):874-881.

70. Porpora MG, Brunelli R, Costa G, et al. A Promise in the Treatment of Endometriosis: An Observational Cohort Study on Ovarian Endometrioma Reduction by N-Acetylcysteine. *Evidence-Based Complement Altern*. 2013.

71. Zhu X, Kd H, Ed M. Acupuncture for pain in endometriosis (Review). *Cochrane Libr*. 2011;(9).

72. Flower A, Jp L, Lewith G, Little P, Li Q. Chinese herbal medicine for endometriosis (Review). *Cochrane Libr*. 2012;(8).

73. Weng Q, Ding Z, Lv X, et al. Chinese medicinal plants for advanced endometriosis after conservative surgery: a prospective, multi-center and controlled trial. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11307-11311.

74. Mckinnon BD, Kocbek V, Nirgianakis K, Bersinger NA, Mueller MD. Kinase signalling pathways in endometriosis: potential targets for non-hormonal therapeutics. *Hum Reprod Update*. 2016;0(0):1-22.

75. Cobellis L, Castaldi MA, Giordano V, et al. Effectiveness of the association micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA)- transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol*

Reprod Biol. 2011;158:82-86.

76. Giugliano E, Cagnazzo E, Soave I, Lo Monte G, Wenger J, Marci R. The adjuvant use of N-palmitoylethanolamine and transpolydatin in the treatment of endometriotic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;168(2):209-213.

77. Ballard K, Ph D, Lowton K, Ph D, Wright J, A MB. Controversy: Delay in diagnosis of endometriosis: why? What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2006;86(5):1296-1301.